



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 401/00</b>		<b>A2</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/26940</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Juni 1999 (03.06.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP98/07237</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 12. November 1998 (12.11.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 51 948.2 24. November 1997 (24.11.97) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GEHRING, Reinhold [DE/DE]; Wilhelm-Brockhaus-Weg 95, D-42327 Wuppertal (DE). MOHRS, Klaus [DE/DE]; Wildsteig 24, D-42113 Wuppertal (DE). HEILMANN, Werner [DE/DE]; Am Ringofen 21, D-42327 Wuppertal (DE). DIEHL, Herbert [DE/DE]; Geibelstrasse 12, D-51373 Leverkusen (DE).		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).			
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 8-METHOXY-QUINOLINE CARBOXYLIC ACIDS			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 8-METHOXY-CHINOLONCARBONSÄUREN			
(57) Abstract  The invention relates to a novel method for producing 8-methoxy-quinoline carboxylic acids which depict antibiotics having a high antibacterial action.			
(57) Zusammenfassung  Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 8-Methoxy-3-chinolonecarbonsäuren, die Antibiotika mit hoher antibakterieller Wirkung darstellen.			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

### Verfahren zur Herstellung von 8-Methoxy-Chinolincarbonsäuren

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 8-Methoxy-Chinolincarbonsäuren.

8-Methoxy-Chinolincarbonsäuren stellen Antibiotika mit hoher antibakterieller Wirkung gegen gram-negative und gram-positive Bakterien dar. So weisen beispielsweise die Antibiotika 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (INN, Gatifloxacin, EP-A-230 295) und 1-Cyclopropyl-7-[S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-hydrochlorid-monohydrat (Bay 12-8039, EP-A-0 350 733) in der 8-Stellung eine Methoxygruppe auf.

15 Solche antibakteriell hochwirksamen Chinolincarbonsäuren weisen in der Regel einen heteromonocyclischen oder heteropolycyclischen Amin-Rest in der 7-Position der Chinolincarbonsäure auf. Dieser cyclische Amin-Rest wird im allgemeinen durch nucleophile Substitution der entsprechenden 7-Halogen-Chinolincarbonsäure mit dem jeweiligen Amin hergestellt. Die Einführung der 8-Alkoxygruppe kann prinzipiell vor  
20 Einführung des cyclischen Amin-Restes in der 7-Position oder danach erfolgen. So beschreibt die EP-A-0 350 733 die Herstellung des racemischen Betains des oben erwähnten Bay 12-8039, ausgehend von der entsprechenden 8-Methoxyverbindung, deren Herstellung in der EP-A-0 241 206 (Präparat 6) beschrieben ist, durch nucleophile Substitution mit dem entsprechenden racemischen Amin. Analog ist die  
25 Herstellung des enantiomerenreinen Betains des Bay 12-8039, ausgehend von der 8-Methoxyverbindung durch nucleophile Substitution mit dem enantiomerenreinen Amin in der EP-A-0 550 903 (Beispiel 19) beschrieben. Der dort beschriebene Herstellungsweg erfordert jedoch eine aufwendige Isolierung und Reinigung durch Säulenchromatographie, die für den technischen Maßstab unerwünscht ist. Letzterer  
30 Weg wird auch in der EP-A-0 591 808 (Beispiel Z 19) beschritten.

Ein anderer Weg der Einführung eines 8-Alkoxysubstituenten in die 7-aminsubstituierten Chinolincarbonsäuren besteht in der 8-Alkoxysubstitution, nachdem man den

-2-

cyclischen Amin-Substituenten in die 7-Position aus der entsprechenden 7,8-Dihaloge-Ausgangsverbindung erhalten hat.

5 So beschreibt die EP-A-0 106 489 den Weg der 8-Methoxysubstitution nach Einführung des Heterocycl-Substituenten in 7-Position durch Umsetzung der entsprechenden 8-Fluorverbindung in Methanol in Gegenwart von Kalium-tert.-butoxid. Die dort mit der 7-[2-[(Methylamino)-methyl]-4-thiazol]-Verbindung durchgeführte Reaktion erfordert jedoch 24 Stunden unter Rückfluß und ist damit für eine Umsetzung im technischen Maßstab ungeeignet. Außerdem zeigt sich, daß bestimmte Chinoloncarbonsäuren, wie beispielsweise das oben beschriebene Bay 12-8039 auf diesem Weg  
10 nicht hergestellt werden können, da unter den Bedingungen der Umsetzung unter Rückfluß für 24 Stunden keine Reaktion stattfindet.

Den Weg der 8-Alkoxy-Substitution ausgehend von 8-Halogen-7-monocycloamin-  
15 Derivaten in Methanol in Gegenwart von Alkalimetallalkoholaten beschreibt auch die EP-A-02 30 295. Die dort in den Beispielen beschriebene Umsetzung in Gegenwart von Natriummethanolat erfordert jedoch sehr hohe Temperaturen von ca. 140 bis 150°C und sehr lange Reaktionszeiten, und die Reaktion wird in verschlossenen Gefäßen unter Druck durchgeführt. Dieses Verfahren ist jedoch nicht allgemein zur  
20 Herstellung von 8-Methoxy-Chinoloncarbonsäuren anwendbar. So führt die Anwendung dieses Verfahrens auf die Herstellung des oben beschriebenen Bay 12-8039 selbst nach 70 Stunden nicht zur Bildung des Endproduktes, wenn MeOH als Lösungsmittel eingesetzt wird.

25 Wird die Umsetzung der entsprechenden 8-Fluorverbindung mit Natriummethanolat in Tetrahydrofuran durchgeführt, sind für eine vollständige Umsetzung sehr lange Reaktionszeiten (>24 h) und ein großer Methanolat-Überschuß notwendig.

In ähnlicher Weise erfolgt die Herstellung der 8-Alkoxyderivate in der EP-A-  
30 0 235 762 durch Umsetzung der 8-Halogen-7-monocycloamin-Derivate mit Alkalimetallalkoholaten. Desweiteren ist die Herstellung von 8-Methoxy-Chinoloncarbonsäuren durch Umsetzung der Alkalimetallalkoholate in Lösungsmitteln wie DMI (WO 93/22308, Chugai), mit Natriummethanolat in DMF oder DMSO (EP-A-0 342 675,

- 3 -

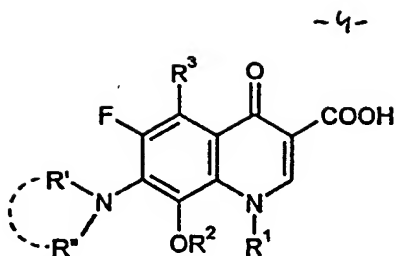
Chugai), mit Benzylalkohol/Natriumhydrid (Research Disclosure No. 291 097, 1988), mit Natriummethanolat in DMF bei 80°C für 9 Stunden (JP 03007283 Yoshitomi), mit Methanol und einer Base (WO 90/06305, Dainippon), mit NaH/Trifluorethanol in DMF (WO 92/09579), mit Natriummethanolat in Methanol (JP-62 252772), mit  
5 Natriummethanolat/DMI bei 80°C (Jp-05117 238, Chugai) sowie die Umsetzung mit Natriummethanolat in Methanol (J. Med. Chem. 30, 2163-2169) beschrieben.

Zwar führt die Umsetzung der 8-Halogenverbindungen mit Alkalimetallalkoholaten in polaren, aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. DMF im allgemeinen zu einer praktisch  
10 vollständigen Umsetzung, falls das Alkalimetallalkoholat im Überschuß verwendet wird, die Isolierung von Salzen der 8-Alkoxy-Chinolonecarbonsäuren ist jedoch aus solchen Lösungsmitteln aufwendig und technisch kaum zu realisieren.

Die Aufgabenstellung der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, ein Verfahren  
15 zur Herstellung von 8-Methoxyderivaten von Chinolonecarbonsäuren zu entwickeln, das kurze Reaktionszeiten, das Arbeiten unter Atmosphärendruck eine vollständige Umsetzung sowie die leichte Aufarbeitung des Reaktionsgemischs ermöglicht, zu entwickeln.

Überraschenderweise gelingt es, 8-Methoxy-Chinolonecarbonsäure-Derivate in einem  
20 Verfahren, das den obigen Anforderungen genügt, durch Umsetzung der entsprechenden 8-Halogen-Chinolonecarbonsäure-Derivate mit (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanolen oder Benzylalkohol und Natrium- oder Kalium-tert.-butylat oder Natrium- oder Kalium-tert.-amylat in Gegenwart von aliphatischen oder cycloaliphatischen Ethern mit 4 bis 6  
25 Kohlenstoffatomen als Lösungsmittel, zu erhalten.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



in der

- 5     R' und R'' zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls in allen Ringteilen weitere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Heteroatome enthalten kann und der gegebenenfalls substituiert sein kann,

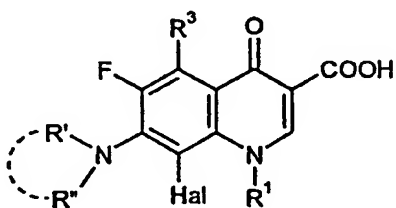
10    in welcher

R¹    für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, FCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Halogen ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclopropyl,

15    R²    für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl,

R³    für H, Halogen, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man 8-Halogen-3-quinoloncarbonsäurederivate der all-  
gemeinen Formel

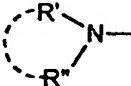


in welcher

25

- 5 -

Hal für Fluor oder Chlor steht und

$R^1, R^2, R^3$  und  die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 in einem aliphatischen oder cycloaliphatischen Ether mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen als Lösungsmittel in Gegenwart von  $C_1$ - $C_3$ -Alkanolen oder Benzylalkohol mit

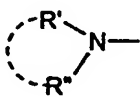


- 10 worin

M für Natrium oder Kalium steht,

umsetzt.

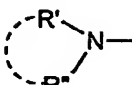
- 15

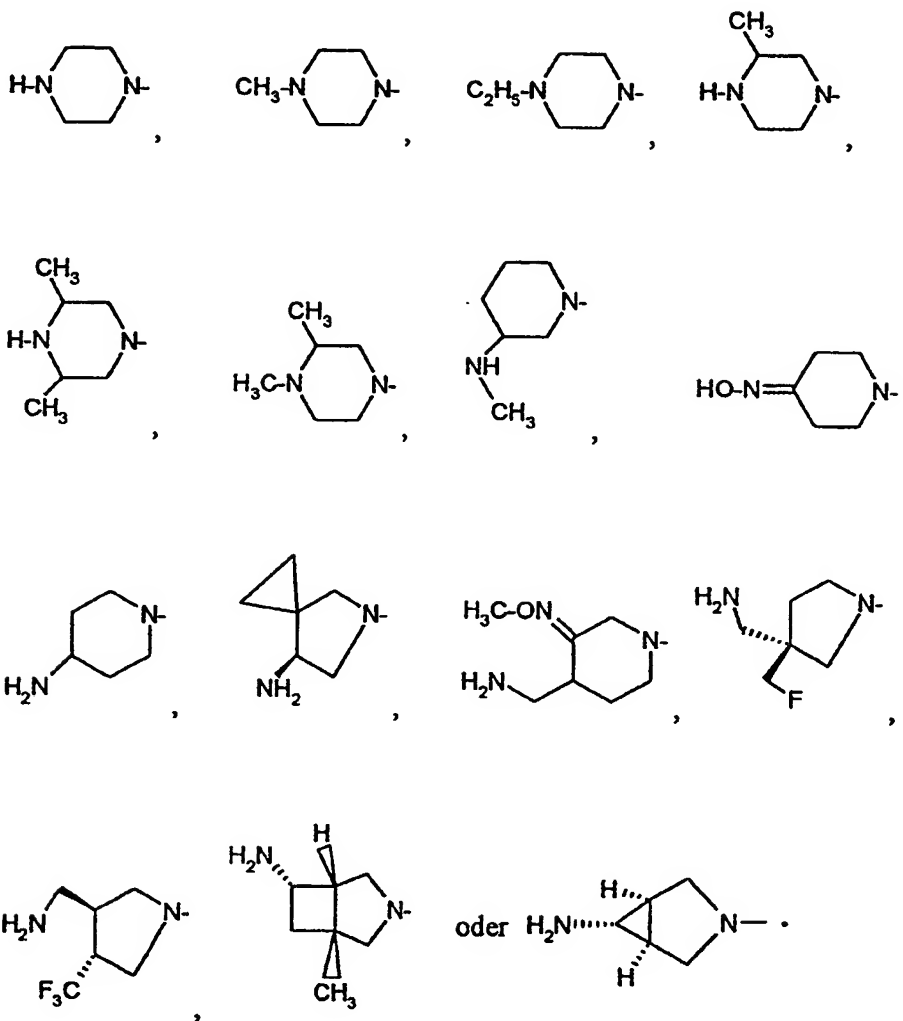
Die Gruppe  bildet einen mono- oder bicyclischen Heterocyclus, der

gegebenenfalls in allen Ringteilen weitere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert sein kann. Die Ringglieder  $R'$  und  $R''$  können darin gleiche oder verschiedene Ringbestandteile darstellen.

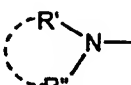
- 20 Solche mono- oder bicyclischen Aminreste in der 7-Position des Chinoloncarbonsäuregrundkörpers sind auf dem Gebiet der Chinoloncarbonsäureantibiotika grundsätzlich bekannt. Beispielfhaft sei hier verwiesen auf die Patentveröffentlichungen EP-A-0 523 512, EP-A-0 230 295, EP-A-0 705 828, EP-A-0 589 318, EP-A-0 357 047, EP-A-0 588 166, GB-A-2 289 674, WO 92/09 579, JP-03-007 283, EP-A-0 241 206,
- 25 EP-A-0 342 675, WO 93/22 308 und EP-A-0 350 733.

-6-

Unter diesen bekannten Aminresten steht  bevorzugt für

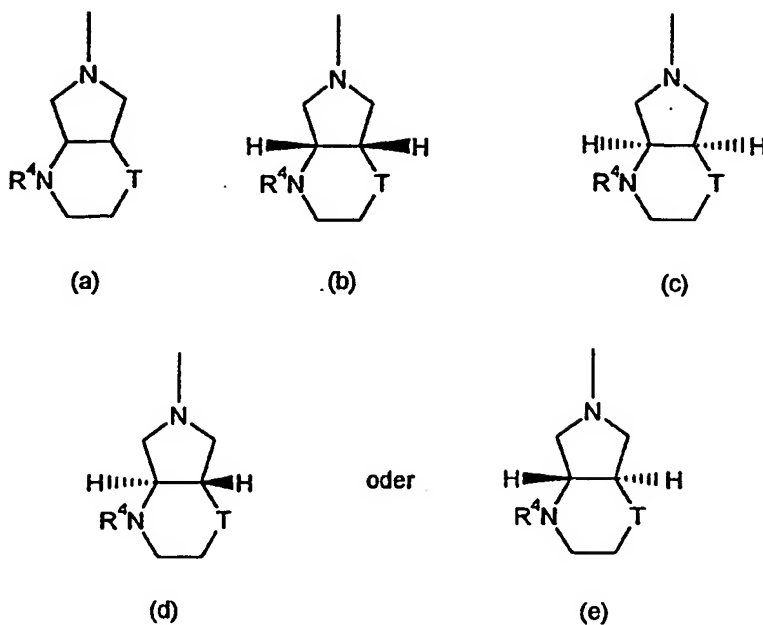


10

Ganz besonders bevorzugt steht  für



-7-



in welchen

5 T für -O- oder -CH<sub>2</sub>- und

R<sup>4</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Oxoalkyl, -CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  $R^5O_2C-\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CO}_2R^5$ ,

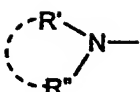
10 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methyl, -CH=CH-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> oder  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN,

steht, worin

15 R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet,

und die Formel (a) beliebige Mischungen der Stereoisomere (b) bis (e) einschließt.

-8-

Die diesen Definitionen von  entsprechenden Amine sind in der EP-A-

0 550 903 beschrieben, und ihre Umsetzung mit den entsprechenden 6,7,8-Trihalogen-Chinoloncarbonsäuren führt zu den Ausgangsverbindungen des erfindungsgemäßen-Verfahrens.

5

Der aliphatische oder cycloaliphatische Ether mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen wird bevorzugt aus Dimethoxyethan, Dioxan und Tetrahydrofuran ausgewählt.

10

Besonders hohe Ausbeuten und kurze Reaktionszeiten werden mit Tetrahydrofuran erzielt.

Bevorzugt steht Hal in den erfindungsgemäßen Verfahren für Fluor.

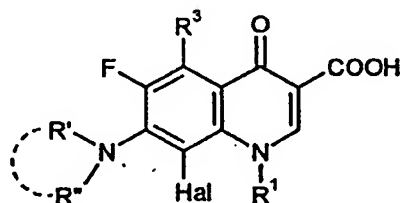
15

Bevorzugt ist der (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanol Methanol, d.h. das Verfahren wird bevorzugt zur Herstellung der 8-Methoxyverbindung angewendet.

M ist bevorzugt Kalium, d.h. die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit Kalium-tert.-butylat oder -amylat, besonders bevorzugt für Kalium-tert.-butylat.

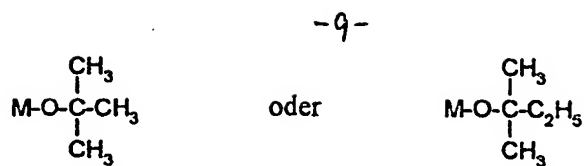
20

Bezogen auf 1 Äquivalent der Verbindung der Formel



25

werden bevorzugt 1 bis 3, besonders bevorzugt 1,1 bis 1,3 Äquivalente des (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanols oder des Benzylalkohols, und 2 bis 3, bevorzugt 2,1 bis 2,3 Äquivalente der Verbindung der Formel

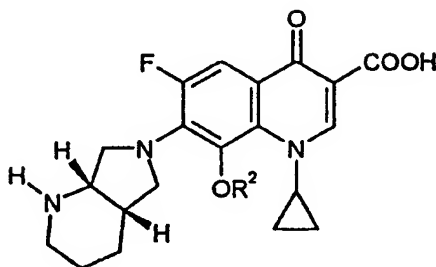


eingesetzt.

- 5 Die Reaktion wird bevorzugt zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck durchgeführt.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung eignet sich besonders zur Herstellung von Verbindungen der Formel

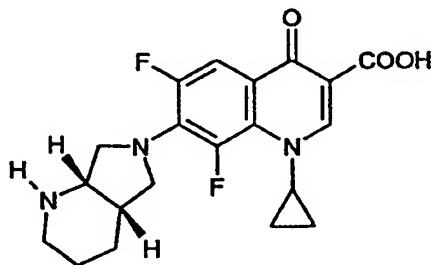
10



worin

- 15 R² für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl steht.

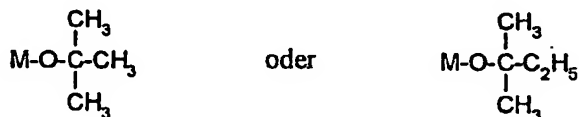
Bevorzugt setzt man dabei



20

-10-

in einem aliphatischen oder cycloaliphatischen Ether mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen als Lösungsmittel in Gegenwart von C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoholen oder Benzylalkohol mit



5

worin

M für Natrium oder Kalium steht,

10

um.

Das Verfahren wird bevorzugt in Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Mischungen daraus durchgeführt.

15

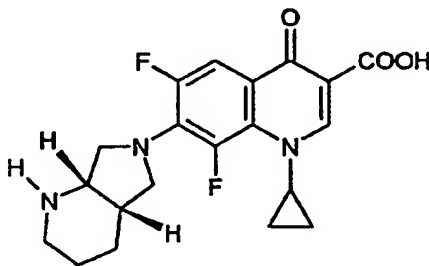
Besonders bevorzugt wird das Verfahren in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel durchgeführt.

Bevorzugt ist der (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanol Methanol, d.h. die 8-Methoxyverbindung wird hergestellt (Bay 12-8039).

20

M ist bevorzugt Kalium.

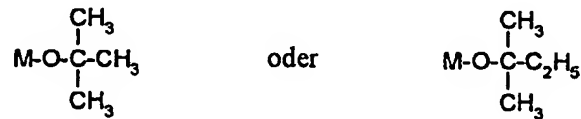
Bevorzugt werden, bezogen auf 1 Äquivalent der Verbindung der Formel



25

- 11 -

1 bis 3, besonders bevorzugt 1,1 bis 1,3 Äquivalente des (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanols oder des Benzylalkohols, und 2 bis 3, bevorzugt 2,1 bis 2,3 Äquivalente der Verbindung der Formel



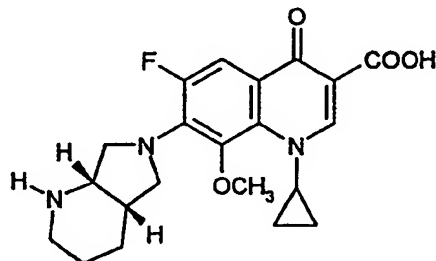
5

eingesetzt.

Das Verfahren wird bevorzugt zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck durchgeführt.

10

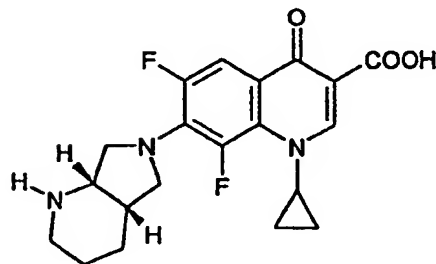
Das Verfahren der vorliegenden Erfindung eignet sich besonders für die Herstellung von



15

Bay 12-8039 (Betainform).

Dabei setzt man



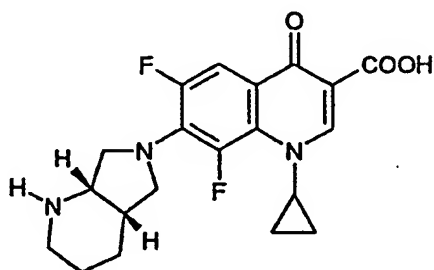
20

-12-

mit Methanol und bevorzugt Kalium-tert.-butylat in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel um.

Bezogen auf ein Äquivalent der Verbindung der Formel

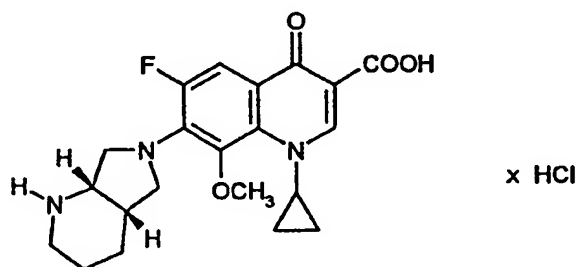
5



werden bevorzugt 1 bis 3, besonders bevorzugt 1,1 bis 1,3 Äquivalente Methanol und 2 bis 3, bevorzugt 2,1 bis 2,3 Äquivalente Kalium-tert.-butylat eingesetzt und die Reaktion wird zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck durchgeführt.

Ein besonderer Vorzug des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß die Herstellung pharmazeutisch verträglicher Salze der oben beschriebenen Verbindungen, beispielsweise der Hydrochloride, besonders leicht durch Versetzen der erhaltenen Reaktionsmischung mit verdünnter Salzsäure oder Zugabe der Reaktionsmischung zu verdünnter Salzsäure und Isolation des Salzes, bevorzugt des Hydrochlorids, durch Filtration, gelingt. Diese sofortige Herstellung des Hydrochlorids wird bevorzugt zur Herstellung der Verbindung der folgenden Formel angewendet:

20

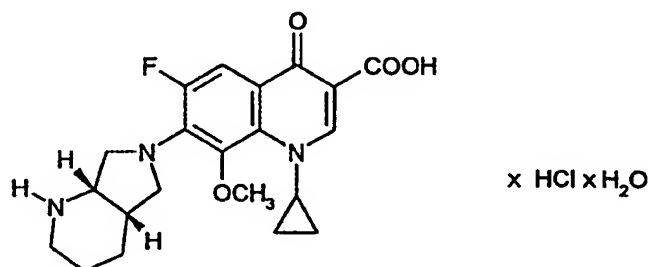


(Bay 12-8039, Hydrochlorid).

- 13 -

In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung kann die zuvor beschriebene Verbindung (Bay 12-8039, Hydrochlorid) überraschend in hoher Reinheit durch Umkristallisation aus Wasser oder einem Wasser/(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanolgemisch isoliert werden. Die Reinheit der so erhaltenen Verbindung ist für viele pharmazeutische  
5 Anwendungen bereits ausreichend. Bevorzugt erfolgt die Umkristallisation aus Wasser oder einem Wasser/Ethanol-Gemisch.

Aus dem zuvor beschriebenen Hydrochlorid kann weiterhin überraschend in einfacher Weise im technischen Maßstab ein besonders stabiles Mono-Hydrat der Formel  
10



mit einer bestimmten Kristallstruktur, wie sie in der DE-A-1 95 46 249 (entsprechend EP-A-0 780 390) beschrieben ist, durch Trocknung des erhaltenen Produktes bei 40 bis 60°C und 80 bis 120 mbar erhalten werden. Besonders bevorzugt wird diese  
15 Trocknung bei etwa 50°C und etwa 100 mbar durchgeführt.

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bzw. -Alkylreste in den obigen Definitionen steht im allgemeinen für beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl.  
20

Besonders bevorzugt stellt (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl und der (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylrest in den entsprechenden aliphatischen Resten Methyl dar.

-14-

**Beispiel 1**

Herstellung von 1-Cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolonecarbonsäure-hydrochlorid unter Verwendung  
 5 von Kalium-tert.-butylat

**Einsatzmengen:**

	50,0 g	(0,129 mol)	1-Cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydroxy-4-oxo-3-chinolonecarbonsäure (Bay z 7906) (hergestellt gemäß Beispiel 1 der EP-A-0 550 903).
10	270,0 ml		THF
	6,2 ml	(0,155 mol)	Methanol
	159,1 g	(0,284 mol)	Kalium-tert.-butylat-Lösung (20 %ig in THF)
15	128 ml		Wasser
	38 ml		Salzsäure, konz.
	30 ml		Wasser
	60 ml		Ethanol
	110 ml		Ethanol
20	330 ml		Wasser
	3 x 15 ml		Ethanol

**Arbeitsweise:**

In einem 1000 ml Dreihalskolben mit Rührer und Thermometer wurden unter Stickstoff 50,0 g Bay z 7906 in 270 ml THF und 6,2 ml Methanol vorgelegt. Es wird erwärmt und ab ca. 60°C in ungefähr 5 min 80 ml Kalium-tert.-butylat-Lösung (20 %ig in THF), entsprechend 1 Äquivalent, zulaufen gelassen. Es entsteht eine gelbe Suspension, die langsam dickflüssiger wird und schließlich weiß ist. Es wird 15 min unter Rückfluß gerührt. Dabei zeigt die Suspension keine Veränderung. Unter Rückfluß wird innerhalb 5 min die restliche Kalium-tert.-butylat-Lösung zulaufen gelassen. Es wird 2,5 Stunden bei Rückfluß gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt.



-/S-

Zur Fällung des Hydrochlorids werden 128 ml Wasser und 38 ml konz. Salzsäure in einem Doppelmantelkolben mit Rührer, Drehzahlmesser und Thermostat vorgelegt. Bei 500 U/min wird unter Kühlen innerhalb von 2 Stunden bei ca. 20 bis 22°C die oben erhaltene Reaktionslösung zugetropft. Nach der Zugabe von ca. 50 ml wird mit  
5 12,5 mg Bay 12-8039 geimpft. Nach der vollständigen Zugabe wird ca. 30 min bei 8°C gerührt. Es bildet sich eine Suspension. Es wird filtriert und erst mit 30 ml Wasser und dann mit 60 ml Ethanol gewaschen. Das ausgefallene Endprodukt läßt sich sehr gut filtrieren und wird im Vakuum bei 50°C getrocknet.

10 Es werden 47,1 g des Produktes erhalten.

#### Reinigung und Monohydratbildung

Zur Reinigung werden 46,6 g des gefällten Produktes in 110 ml Ethanol / 330 ml  
15 Wasser unter Rückfluß gelöst, und man läßt innerhalb von 2 Stunden auf 20 bis 22°C abkühlen. Bei etwa 50°C wird mit 12,5 mg Bay 12-8039 angeimpft. Die Impfkristalle gehen nicht in Lösung. Es wird noch eine weitere Stunde bei 20 bis 22°C gerührt und filtriert und mit 3 x 15 ml Ethanol gewaschen. Die Trocknung bei etwa 50°C und 100 mbar Druck führt zur definierten Bildung des Monohydrats von Bay 12-8039-  
20 Hydrochlorid.

Es werden 31,9 g eines gelben Kristallisates erhalten, daß für viele pharmakologische Anwendungen eine ausreichende Reinheit besitzt.

-16-

Beispiel 2

Herstellung von 1-Cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinoloncarbonsäure-hydrochlorid unter Verwendung  
5 von Kalium-tert.-amylat

## Einsatzmengen:

	10,0 g	(25,7 mmol)	Bay z 7906, Pt. 501781
10	54 ml		THF
	1,24 ml	(30,8 mmol)	Methanol
	35,6 g	(56,5 mmol)	Kalium-tert.-amylat-Lösung (20 %ig in THF)
	26,6 ml		Wasser
	7,6 ml		Salzsäure, konz.
15	6,0 ml		Wasser
	12,0 ml		Ethanol

-17-

## Arbeitsweise:

- 10 g Bay z 7906 werden in 54 ml THF und 1,24 ml Methanol vorgelegt. Es wird  
5 aufgeheizt und ab 60°C in ca. 5 Minuten 17 ml Kalium-tert.-amylat-Lösung (20 %ig  
in THF) entsprechend 1 Äquivalent zulaufen gelassen. Dann wird 30 Minuten unter  
Rückfluß gerührt. Unter Rückfluß wird in 5 Minuten die restliche Kalium-tert.-  
amylat-Lösung zulaufen gelassen. Es wird 2,5 Stunden bei Rückfluß gerührt und  
anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Zur Fällung des Hydrochlorids werden  
10 26,6 ml Wasser und 7,6 ml Salzsäure (konz.) vorgelegt. Bei 500 U/Min. wird unter  
Kühlen in 2 Stunden bei ca. 20 bis 22°C die Reaktionslösung zugetropft. Nach  
Zugabe von ca. 9 ml wird mit Bay 128039 angeimpft. Nach der vollständigen Zugabe  
wird 30 Minuten bei 8°C gerührt. Es bildet sich eine Suspension. Es wird filtriert und  
erst mit 6 ml Wasser und dann mit 12 ml Ethanol gewaschen und bei 50°C im  
15 Vakuum getrocknet. Es werden 8,6 g erhalten.

Das Produkt kann analog zu Beispiel 1 gereinigt werden und in das Monohydrat  
überführt werden.

-18-

Vergleichsbeispiel:

(Umsetzung von Bay z 7906 in THF mit Natriummethylat)

## 5 Einsatzmengen:

	50,0 g	(0,129 mol)	Bay z 7906
	1040 ml		THF
	116,1 g	(0,645 mol)	Natriummethylat-Lösung (30 %ig in Methanol)
10	49 ml		Salzsäure, konz.
	77 ml		THF
	38 ml		Wasser
	385 ml		Wasser
	2 x 38 ml		Wasser
15	297 ml		Methanol
	2 x 10 ml		Methanol
	68 ml		Ethanol
	34 ml		Wasser
	2 x 10 ml		Ethanol

20

## Arbeitsweise:

In einem 2000 ml Dreihalskolben mit Rührer und Thermometer werden unter Stickstoff 50,0 g Bay z 7906 in 1040 ml THF und 116,1 g Natriummethylat-Lösung (30 %ig in Methanol) vorgelegt. Das Gemisch wird unter Rühren zum Rückfluß erhitzt und der Reaktionsverlauf mittels HPLC-Kontrolle verfolgt.

25

(Bay z 7906 [Ausgangsmaterial]-Gehalt:

nach 6 h RF = 56,5 %;

30

nach 30 h RF = 11,7 %;

nach 70 h RF = 1,4 %).

-19-

Nach 70 Stunden Rühren unter Rückfluß wird auf 10 bis 15°C abgekühlt und mit konz. Salzsäure auf pH 6,8 bis 7,0 gestellt (Verbrauch konz. Salzsäure 48 ml). Der Niederschlag wird abgesaugt und zuerst mit 77 ml THF, dann mit 38 ml Wasser gewaschen.

5

Der feuchte Feststoff (108,2 g) wird in 385 ml Wasser suspendiert, 30 Minuten bei 20 bis 25°C gerührt, abgesaugt und zweimal mit 38 ml Wasser gewaschen (schlechtes Saugverhalten).

10

Der bei 50°C im Vakuum getrocknete Feststoff (40,4 g) wird in 297 ml Methanol bei Rückfluß gelöst.

Nach Abkühlen auf ca. 10°C werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und zweimal mit je 10 ml Methanol gewaschen.

15

Der bei 50°C im Vakuum getrocknete Feststoff (21,1 g) wird in 68 ml Ethanol und 34 ml Wasser bei Rückfluß gelöst. Nach Abkühlen auf 20 bis 25°C wird eine Stunde nachgerührt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und zweimal mit 10 ml Ethanol nachgewaschen. Nach Trocknen bei 50°C im Vakuum werden 16,2 g oranges Kristallisat erhalten.

20

Der Vergleich zwischen den erfindungsgemäßen Beispielen und dem Vergleichsbeispiel zeigt, daß selbst nach 70 h Reaktionszeit bei der Umsetzung mit Natriummethylat in THF eine geringere Ausbeute erhalten wird.

25

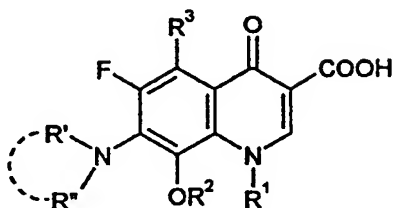
Das erfindungsgemäße Verfahren bietet somit insbesondere im industriellen Maßstab enorme Vorteile bei Ausbeute, Reaktionsdauer und Aufarbeitung.

-20-

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Chinolonecarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel

5



in der

10

R' und R'' zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls in allen Ringteilen weitere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Heteroatome enthalten kann und der gegebenenfalls substituiert sein kann,

15

in welcher

R¹ für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, FCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Halogen ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclopropyl,

20

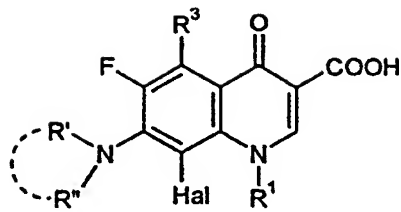
R² für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl,

R³ für H, Halogen, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> steht,

25

dadurch gekennzeichnet, daß man 8-Halogen-3-chinolonecarbonsäurederivate der allgemeinen Formel

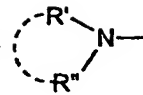
- 21 -



in welcher

5

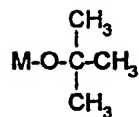
Hal für Fluor oder Chlor steht und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und



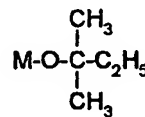
die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem aliphatischen oder cycloaliphatischen Ether mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen als Lösungsmittel in Gegenwart von  $C_1$ - $C_3$ -Alkanolen oder Benzylalkohol mit

10



oder



worin

15

M für Natrium oder Kalium steht,

umsetzt.

20

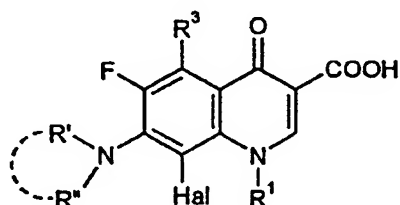
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Dimethoxyethan, Dioxan und Tetrahydrofuran besteht.

25

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Tetrahydrofuran ist.

~ 22 ~

4. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Hal für Fluor steht.
5. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanol Methanol ist.
6. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß M Kalium ist.
- 10 7. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß bezogen auf 1 Äquivalent der Verbindung der Formel



- 15 1 bis 3, bevorzugt 1,1 bis 1,3 Äquivalente des (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanols oder des Benzylalkohols, und 2 bis 3, bevorzugt 2,1 bis 2,3 Äquivalente der Verbindung der Formel



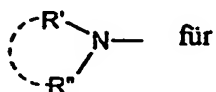
20

eingesetzt werden.

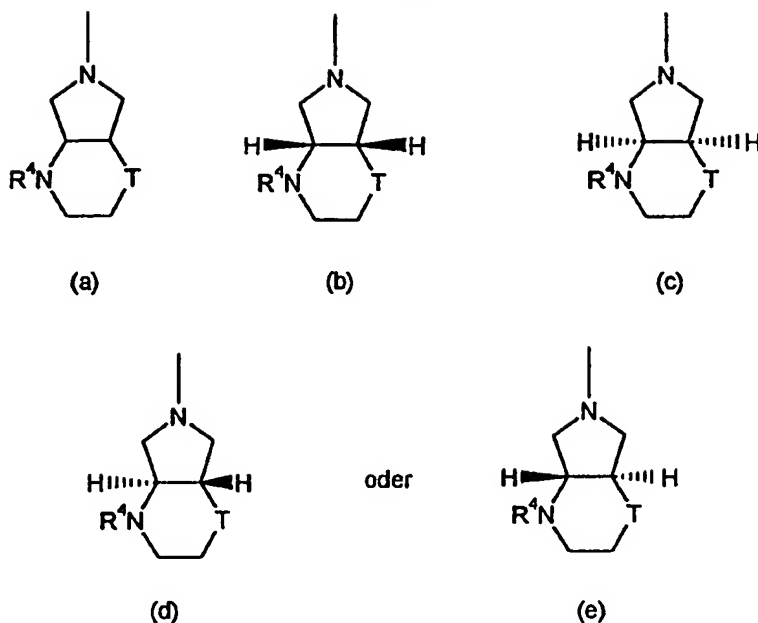
8. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck durchführt.
- 25



9. Verfahren zur Herstellung von 3-Chinoloncarbonsäurederivaten nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8, worin

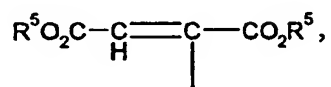


-24-



steht, in welchen

- 5 T für -O- oder -CH<sub>2</sub>- und  
 R<sup>4</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Oxoalkyl, -CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,



- 10 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-methyl, -CH=CH-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> oder  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN,

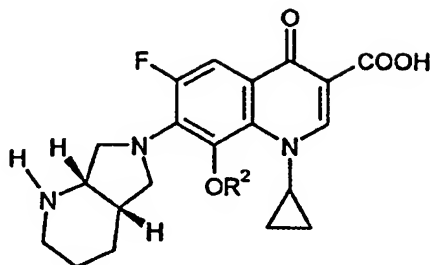
steht, worin

- 15 R<sup>5</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet,

und die Formel (a) beliebige Mischungen der Stereoisomere (b) bis (e) einschließt.

-25-

## 11. Verfahren zur Herstellung von

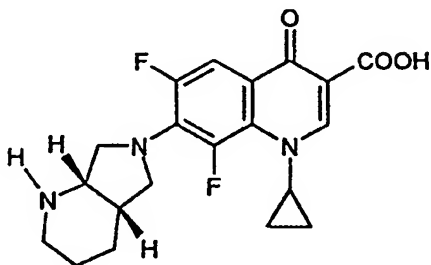


5 worin

R² für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man

10



in einem aliphatischen oder cycloaliphatischen Ether mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen als Lösungsmittel in Gegenwart von C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoholen oder Benzylalkohol mit

15



worin

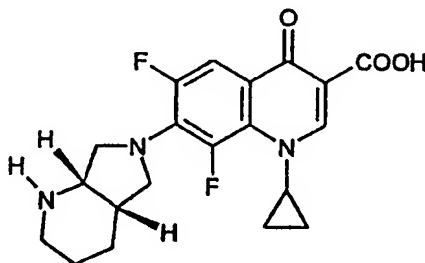
20

M für Natrium oder Kalium steht,

-26-

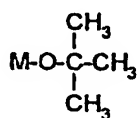
umsetzt.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel  
5 aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Dimethoxyethan, Dioxan und Tetrahydrofuran besteht.
13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel  
10 Tetrahydrofuran ist.
14. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
Alkanol Methanol ist.
15. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß M Kalium ist.  
15
16. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß bezogen auf 1  
Äquivalent der Verbindung der Formel

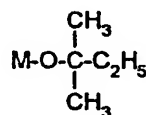


20

1 bis 3, bevorzugt 1,1 bis 1,3 Äquivalente des (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanols oder des  
Benzylalkohols, und 2 bis 3, bevorzugt 2,1 bis 2,3 Äquivalente der Verbin-  
dung der Formel



oder



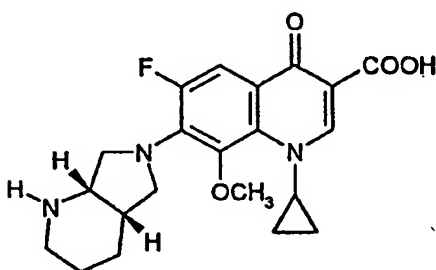
25

-29-

eingesetzt werden.

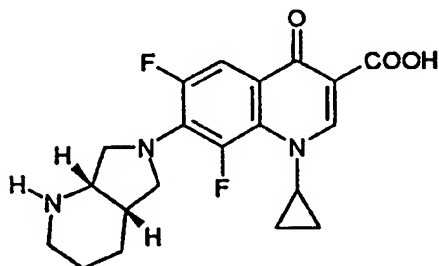
17. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion  
5 zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck durchführt.

18. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung von



10

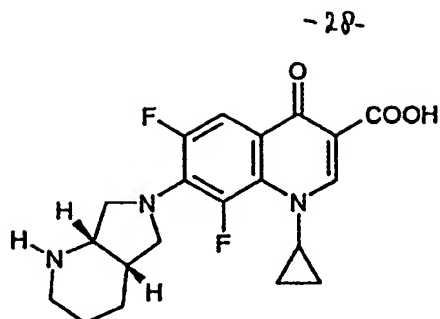
dadurch gekennzeichnet, daß man



15

mit Methanol und Kalium-tert.-butylat in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel umsetzt.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man bezogen auf  
20 ein Äquivalent der Verbindung der Formel



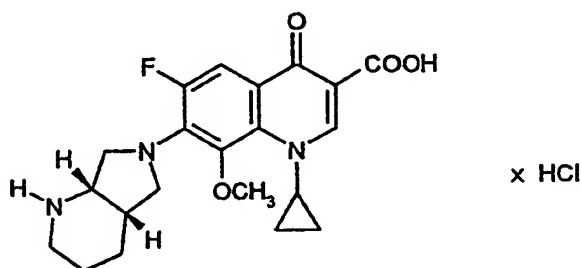
1 bis 3, bevorzugt 1,1 bis 1,3 Äquivalente Methanol und 2 bis 3, bevorzugt 2,1 bis 2,3 Äquivalente Kalium-tert.-butylat einsetzt.

5

20. Verfahren nach irgendeinem der Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck durchführt.

10

21. Verfahren zur Herstellung von

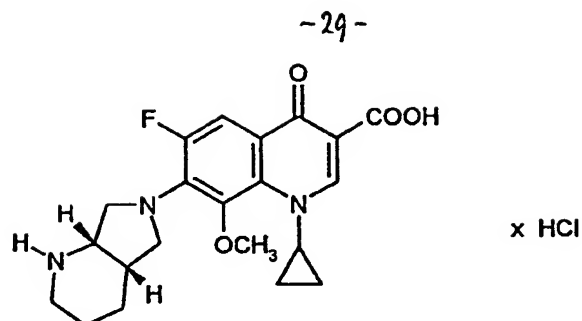


15

nach irgendeinem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß man nach der Umsetzung die Reaktionsmischung mit verdünnter Salzsäure versetzt oder die Reaktionsmischung zu verdünnter Salzsäure gibt und das ausgefallene Hydrochlorid durch Filtration isoliert.

22. Verfahren zur Reinigung des beispielsweise nach Anspruch 21 erhaltenen

20



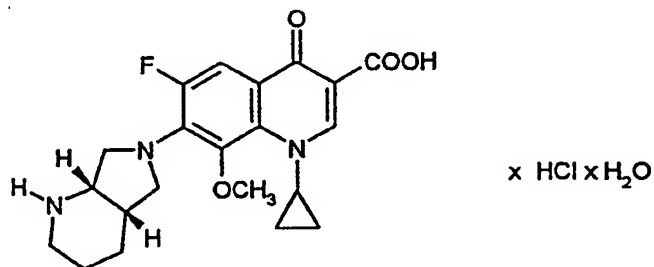
durch Umkristallisation aus Wasser oder einem Wasser/C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkohol-Gemisch.

5

23. Verfahren nach Anspruch 22, worin aus Wasser oder einem Wasser/Ethanol-Gemisch umkristallisiert wird.

24. Verfahren zur Herstellung von

10



worin das gemäß Anspruch 22 oder Anspruch 23 erhaltene Produkt bei 40 bis 60°C und 80 bis 120 mbar getrocknet wird.

15

25. Verfahren nach Anspruch 24, worin die Trocknung bei etwa 50°C und etwa 100 mbar durchgeführt wird.